

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operativer Intensivmedizin
(Akademischer Vertreter Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**EINFLUSS VON ALTER UND GESCHLECHT AUF DIE BEZIEHUNG
ZWISCHEN HERZFREQUENZVARIABILITÄT,
HÄMODYNAMISCHEN PARAMETERN UND SUBJEKTIVER
QUANTIFIZIERUNG AKUTEN POSTOPERATIVEN SCHMERZES**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
JESSICA STEIN
aus Lengerich, NRW
Kiel 2015

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. T. Ledowski
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. B. Bewig
Tag der mündlichen Prüfung:	03.03.2016
Zum Druck genehmigt, Kiel, den	22.12.2015
Gez.	Prof. Dr. J. Roider

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Akuter postoperativer Schmerz	6
1.2 Schmerzmonitoring	7
1.2.1 Skin Conductance.....	7
1.2.2 Herzfrequenzvariabilität.....	8
1.2.3 Surgical Pleth Index	9
1.3 Zielsetzung	10
2 Material und Methoden	11
2.1 Gegenstand der Untersuchung.....	11
2.2 Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien	11
2.3 Vorbereitung der Untersuchung	11
2.4 Monitoring.....	12
2.5 Schmerzquantifizierung und Endpunkte der Studie	13
2.6 Analyse der Herzfrequenzvariabilität.....	15
2.7 Statistische Analyse.....	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Vergleich der Werte der Numerischen Schmerzratingskala bei Aufnahme und den Gesamtzeitraum	17
3.2 Diskussion der Parameter bezüglich einer Eignung zur Schmerzquantifizierung.....	19
3.3 Parameter-Korrelation mit der Numerischen Schmerzrating Skala und LF/HF-Ratio	20
3.4 Einfluss des Alters	21
3.5 Einfluss des Geschlechts	22

4	Diskussion	23
4.1	Eignung zur Schmerzquantifizierung	23
4.2	Beeinflussung durch das Alter.....	26
4.3	Geschlechtsunterschiede.....	27
4.4	Patientenkollektiv	28
5	Zusammenfassung.....	29
6	Literaturverzeichnis.....	30
I.	Tabellenverzeichnis.....	37
II.	Abbildungsverzeichnis.....	38
III.	Danksagung.....	39
IV.	Curriculum vitae	40

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
HF	High Frequency
HR	Herzrate bzw. Herzfrequenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
LF	Low Frequency
LF/HF-Ratio	Low Frequency/High Frequency-Ratio
NFSC	Number of fluctuations in the skin conductance per second
NRS	Numerische Schmerzratingskala
PPGA	Amplitude der plethysmographisch gemessenen Pulswelle
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RR	Blutdruck
SC	Skin Conductance
SPSS	Statistical Package of Social Sciences
SSI/SPI	Surgical Stress Index/ Surgical Pleth Index
TP	Total Power
UsEn	Ultra Short Entropy
VAS	Visuelle Analogskala
VLF	Very Low Frequency

1 Einleitung

1.1 Akuter postoperativer Schmerz

Schmerz ist definiert als eine unangenehme, sensorische und emotionale Empfindung, die mit akuten oder potenziellen Gewebsschädigungen assoziiert ist, oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird [1]. Schmerz ist ebenso ein persönliches und subjektives Erlebnis, das nur durch den Leidenden individuell empfunden wird [2].

Durch die Nozizeption besitzt der Körper ein System, das ihn vor größeren Verletzungen zu schützen versucht. Akuter postoperativer Schmerz dagegen hat seine protektive Wirkung verloren. Schmerzen, die durch chirurgische Stimuli entstehen, aktivieren afferente, sympathische Nervenfasern, erhöhen die Chronotropie, die Inotropie des Herzens und den Blutdruck. Folge dieser erhöhten sympathischen Aktivierung ist ein gesteigerter Sauerstoffbedarf mit einer daraus resultierenden reduzierten Sauerstoffversorgung des Herzens. Das Risiko kardialer Ischämien erhöht sich, vor allem bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen. Ebenso werden durch postoperative Schmerzen Ventilation und Digestion reduziert. Endokrin-metabolische Veränderungen bewirken eine inflammatorische Antwort mit Aktivierung einer humoralen System-Kaskade, die letztendlich zu Malaise, Hyperthermie und Immunsuppression führt [3]. Diese postoperative Stressantwort auf Schmerzen beeinflusst die Rekonvaleszenz, das Outcome des Patienten negativ. Das Ausmaß wird durch Begleiterkrankungen, individuelles Coping, Angst, Alter, Geschlecht und das soziale Umfeld des Patienten beeinflusst [4].

Um akute postoperative Schmerzen adäquat zu behandeln ist es wichtig den Patienten in die Therapie mit einzubeziehen und verlässliche Angaben über die Schmerzstärke zu erhalten. Bisher werden dafür in der Akuttherapie eindimensionale Ratingskalen wie die Numerische Schmerzratingskala (NRS) oder die Visuelle Analogskala (VAS) eingesetzt [5]. Eine signifikante Anzahl postoperativer Patienten kann allerdings von den offensichtlichen Vorteilen einer solchen Selbstbeurteilung von Schmerzen nicht profitieren. Kleine Kinder, ältere Patienten sowie Patienten mit kognitiven Defiziten, beeinträchtigtem Bewusstsein oder sprachlichen Barrieren weisen nur eine eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit auf, die eine

Verwendung der oben genannten Schmerzskalen erschweren oder als nicht durchführbar gestalten. Durch unzureichend behandelte Schmerzen verschlechtert sich wie zuvor beschrieben das Outcome des Patienten und ferner steigert sich dadurch das Risiko einer Schmerzchronifizierung [6]. Daher scheint es erstrebenswert Parameter zu definieren, die den subjektiv wahrgenommenen Schmerz objektivieren. Mittels eines Monitors könnte medizinisches Personal so auf Schmerzen oben genannter Patienten reagieren.

1.2 Schmerzmonitoring

1.2.1 Skin Conductance

Einen Ansatz für das Monitoring von Schmerzen unabhängig von der Kooperationsfähigkeit des Patienten lieferte in den letzten Jahren die nicht-invasive Messung des Sympathikotonus mittels der Methode der Hautleitfähigkeit (Skin Conductance [SC], MSI, Oslo, Norwegen). Diese basiert auf der Tatsache, dass die Schweißdrüsenfüllung an der Handinnenfläche unter sympathischer Kontrolle steht. Eine erhöhte, sympathische Aktivität führt somit zu einer gesteigerten Schweißdrüsenfüllung. Hieraus resultiert ein Anstieg der Hautleitfähigkeit für einen zwischen den Elektroden des SC-Monitors fließenden Strom mit messbar höheren Widerständen [7].

Elektrodermale Hautveränderungen wurden erstmals 1888 durch Féré beschrieben [8]. SC selbst findet sich seit 1967 in der Literatur, erstmals eingesetzt in der Anästhesie zur objektiven Messung von Sedierungsgraden [9]. Im Jahre 2000 wurde die Methode der SC weiterentwickelt [10] und dadurch verbessert. Das Verfahren gewann an wissenschaftlichem Interesse. 2005 wurde ein Parameter der SC „the number of fluctuations in the skin conductance per second (NFSC)“, ein Maß für die Aktivität des sympathischen Nervensystems, als sensitiv beschrieben in Bezug auf intraoperativen Stress unter chirurgischer Reizung [11, 12]. NFSC wurde somit als potentiell hilfreich für die Messung des intraoperativen Stresses eines Patienten angesehen. Bereits 2006/2007 erfolgten Studien, in denen SC zur Messung postoperativer Schmerzstadien eingesetzt wurde. Dort zeigte sich SC signifikant durch unterschiedliche Schmerzausprägungen beeinflusst [13, 14]. Im darauf

folgenden Jahr bestätigte eine weitere Studie das SC-Parameter nozizeptiven Schmerz sensativer und spezifischer als andere objektive Methoden erfassen [15]. Auch bei Kindern konnten diese Messungen reproduziert werden [16]. Problematisch ist allerdings die Tatsache, dass neben Schmerzen beispielsweise auch Angst, Lärm und Erwachen einen Anstieg des Sympathikotonus und damit der SC zur Folge haben. Dadurch erreicht die Methode allein angewandt eine unbefriedigend niedrige Spezifität [17, 18], die einem Münzwurf vergleichbar erscheint.

1.2.2 Herzfrequenzvariabilität

Eine Varianz der einzelnen Herzschläge beziehungsweise deren Variabilitätsverlust wurde bereits im 3. Jahrhundert nach Christus durch den Arzt Wang Shuhe beschrieben und als pathologisch angesehen: „Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben“ [19]. Im 18. Jahrhundert bestätigte Albrecht von Haller, ein schweizer Mediziner, die Unregelmäßigkeit des Herzschlages bei Gesunden [20].

Heute steht die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) in den unterschiedlichsten Bereichen der Medizin im wissenschaftlichen Interesse. Bereits 1967 wertete Hon die Verminderung der HRV als Index für eine mögliche Gefährdung des Feten [21]. In der Kardiologie zeigte die verminderte Herzfrequenzvariabilität einen Zusammenhang mit einem verschlechterten Outcome nach Myokardinfarkt in Bezug auf den plötzlichen Herztod [22]. Ebenso wurde ein Zusammenhang mit der Neuropathie bei Diabetes mellitus gefunden [23]. In der Anästhesie gewann die HRV ebenfalls in den unterschiedlichsten Bereichen an Interesse. So wurde die Methode im präoperativen Setting eingesetzt, um den Einfluss von Medikamenten auf das Autonome Nervensystem zu untersuchen [24]. Erhöhte Low Frequency/High Frequency-Werte (LF/HF-Ratio) wiesen auf einen möglichen Blutdruckabfall unter Spinalanästhesie hin [25]. Intraoperativ und während der Narkoseeinleitung versuchte man mittels HRV-Analyse die Auswirkungen der unterschiedlichen Narkoseformen auf das Autonome Nervensystem zu untersuchen [26-28]. Postoperativ rückte die HRV als Subparameter des Surgical Pleth Index ebenfalls in das Interesse der Wissenschaft [17].

1.2.3 Surgical Pleth Index

Einen Ausweg zur Quantifizierung der Nozizeption anästhesierter Patienten verspricht ein Mehrparameter-Score, der „Surgical Stress Index (SSI)“ (GE Healthcare, Helsinki, Finnland), auch als „Surgical Pleth Index (SPI)“ bezeichnet. Er basiert auf einem Score von 0-100, berechnet aus normalisierten Werten für die Amplitude der plethysmographisch gemessenen Pulswelle (PPGA) und der Herzfrequenzvariabilität [29]. Die PPGA wird vom sympathisch kontrollierten Vasokonstriktorentonus bestimmt. Die HRV hingegen steht unter anderem unter der Beeinflussung durch den kardialen Sympathikotonus. Die Messung des SSI/SPI beschreibt somit die Kombination aus peripherer und kardialer Aktivität des Sympathikus. PPGA- und HRV-Messungen werden beide durch das nicht-invasive Verfahren der Pulsoxymetrie, welches im Aufwachraum, auf Intensivstationen und in der Anästhesie zum Standardmonitoring zählt, erhoben.

Ein Problem des SPI ist jedoch, dass die Normalisierung der Rohdaten bisher anhand gepoolter Werte anästhesierter Probanden geschieht. Der Index kann daher nicht zur Anwendung an wachen Patienten empfohlen werden. Auch sind die SSI-Rohdaten aus patentrechtlichen Gründen dem Endnutzer nicht zugänglich. Eine Wertung einzelner Subparameter, wie der in den Score einfließenden HRV, ist deshalb bisher unmöglich.

1.3 Zielsetzung

Aus den oben genannten Überlegungen ergeben sich folgende Fragestellungen:

Beide bisher publizierten Verfahren, SC und SPI, sind nicht mit genügend Sensitivität und Spezifität in der Lage postoperativen Schmerz zu objektivieren. Deshalb war es Ziel dieser Untersuchung postoperative physiologische Rohdaten nicht-invasiv zu gewinnen und ihren Bezug zu akuten Schmerzen zu bestimmen. Der damit erstellte Datenpool sollte dazu genutzt werden Aussagen über einzelne Messgrößen, wie beispielsweise spezifische Parameter der HRV, treffen zu können. Darüber hinaus war es Ziel dieser Studie aus Kombinationen der gemessenen Parameter abgeleitete Schmerz-Scores bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung der Schweregrade akuter postoperativer Schmerzen zu beurteilen.

2 Material und Methoden

2.1 Gegenstand der Untersuchung

Untersuchungsmaterial dieser Studie stellen Blutdruck (RR), Herz (HR)- und Atemfrequenz (AF) sowie Parameter der HRV dar, jeweils nicht-invasiv, postoperativ am Patienten im Aufwachraum gemessen.

2.2 Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien

Nach Zustimmung der Ethikkommission des Royal Perth Hospitals in Perth, Westaustralien, (Ethics Committee of The Royal Perth Hospital, Registrierung unter der Nummer EC 08-053 am 28.11.2007, vorsitzender Professor Frank Van Bockxmeer) willigten 220 Patienten durch schriftliche Einverständniserklärung in die Studienteilnahme ein. Die Aufklärung der Probanden erfolgte sowohl in mündlicher als auch in schriftlicher Form. Die Teilnahme war freiwillig und konnte zu jeder Zeit abgebrochen werden.

Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war eine vorgesehene elektive Operation am Royal Perth Hospital. Ausgeschlossen wurden Patienten unter dem 18. Lebensjahr oder älter als 85 Jahre, darüber hinaus Patienten mit Herzschrittmachern oder peripherer Neuropathie. Personen mit Medikationen, die den Sympathikotonus potentiell beeinflussen (zum Beispiel Atropin, Clonidin, Ketamin, Betablocker), oder mit kontinuierlicher Opiatmedikation wurden ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen.

2.3 Vorbereitung der Untersuchung

Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs wurden Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Medikation und Begleiterkrankungen erfasst.

2.4 Monitoring

Die Registrierung der hämodynamisch relevanten Daten Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz einschließlich der HRV begann, sobald die Patienten nach durchgeführter Operation den Aufwachraum erreichten. Hierfür wurden die Probanden an den standardmäßigen Überwachungsmonitor (Datex-S5-Monitor, GE Healthcare, Helsinki, Finnland) angeschlossen. Es erfolgte das Monitoring von EKG, Blutdruck, Atemfrequenz (via Impedanzänderungsverfahren) und peripherer Sauerstoffsättigung. Die Werte wurden unter Verwendung der Software S5 Collect (GE Healthcare, Helsinki, Finnland) mittels serieller Schnittstelle kontinuierlich auf einen Laptop kopiert und gespeichert. Zur weiteren Analyse der HRV diente das gleiche Gerät und die Software MemCalc (Tawara Suwa Trust, Tokyo, Japan).



Abbildung 1: Terminal zur Registrierung der Rohdaten und Eingabe der erhobenen Werte der Numerischen Schmerzratingskala.

2.5 Schmerzquantifizierung und Endpunkte der Studie

Sobald die Patienten wach und orientiert genug waren, wurden sie gebeten ihre Schmerzen auf einer Numerischen Schmerzratingskala (NRS) von 0, kein Schmerz, bis 10, stärkste vorstellbare Schmerzen, zu quantifizieren. Bei Werten unter oder gleich 3 wurde die Befragung nach 10 Minuten wiederholt. Bei Angaben ab einem Wert von 3 auf der Skala bekam der Proband einen Bolus Fentanyl (25µg) intravenös injiziert. Eine erneute Befragung erfolgte dann nach weiteren drei Minuten. Dieser Vorgang wurde so lange fortgeführt, bis der Schmerz des Patienten als gleich oder kleiner 3 angegeben wurde (siehe Abbildung 2).

Die so ermittelten NRS-Werte wurden auf dem zur Speicherung der Monitordaten verwendeten Laptop in eine Datenmaske eingegeben. Das ermöglichte die spätere Synchronisierung aller gemessener Parameter mit nachfolgender statistischer Auswertung.

Endpunkte der Studie waren zwei aufeinander folgende NRS-Werte kleiner gleich 3 bzw. die Verlegung des Patienten aus dem Aufwachraum auf die Station.

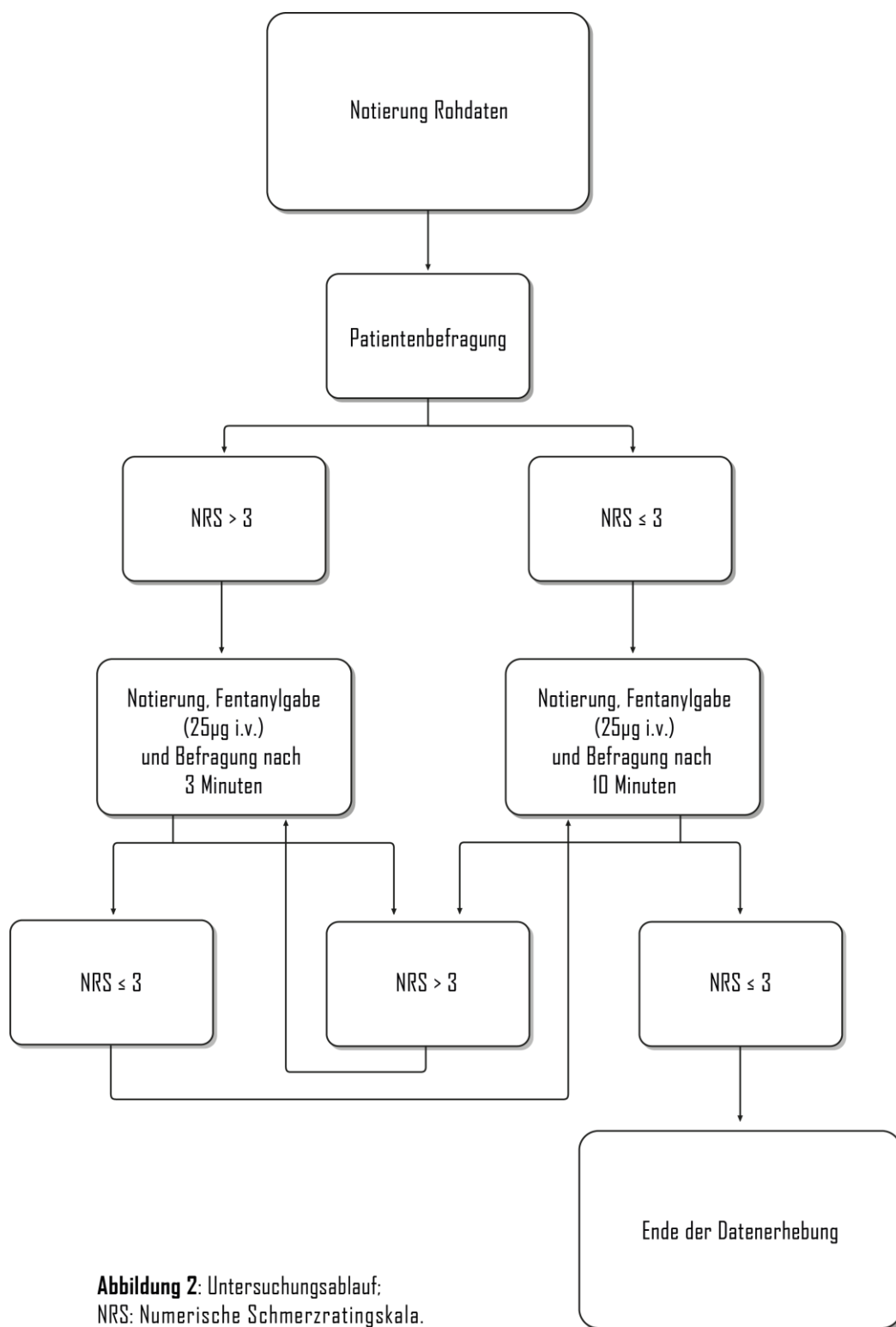


Abbildung 2: Untersuchungsablauf;
NRS: Numerische Schmerzratingskala.

2.6 Analyse der Herzfrequenzvariabilität

Zur Untersuchung der HRV wurde die MemCalc-Methode verwendet. Sie stellt eine Kombination aus der Maximum-Entropy-Methode für die Spektralanalyse und der nicht-linearen Methode der kleinsten Quadrate (nonlinear least squares method for fitting analysis) dar. So konnten Frequenzintervalle von mindestens 30 Sekunden analysiert werden [30, 31]. Im Einzelnen beinhaltete die Messung Total Power (TP), High Frequency (HF), Low Frequency (LF) in der Einheit ms^2/Hz und Ultra Short Entropy (UsEn) in Prozent angegeben. Die Sampling-Rate betrug 1 GHz. Die Sampling-Zeit lag bei 2 Minuten. Alle 2 Sekunden wurden aktuelle Daten auf dem Display angezeigt.

Total Power ist die kontinuierliche Veränderung der Spektral- oder Energiedichtevertellung, aus der die Frequenzbereiche und abgeleiteten Größen berechnet werden [32]. Also die Varianz der RR-Intervalle innerhalb eines bestimmten zeitlichen Segments [33]. HF verdeutlicht die efferente vagale Aktivität am Herzen. LF dagegen wird kontrovers diskutiert als Marker der sympathischen Modulation oder als ein Parameter, der das gesamte Autonome Nervensystem reflektiert. LF/HF-Ratio spiegelt die sympathovagale Balance wider. Wobei eine erhöhte Ratio auf eine Dominanz des Sympathikus beziehungsweise auf einen verminderten Parasympathikus hindeutet [33, 34]. UsEn beschreibt die Zufälligkeit der Pulsserie. Sie wird in Prozent angegeben. Bei 0 % sind die RR-Intervalle regelmäßig und es liegen keine Veränderungen zwischen ihnen vor. Bei einer UsEn von 100 % besteht eine hohe Variabilität der RR-Intervalle.

Parameter der HRV	Frequenzbereich in Hz
Total Power	≤ 0.4
HF	0.15- 0.4
LF	0.04- 0.15
VLF	0.003- 0.04

Tabelle 1: Maße der Frequenzbereichsanalyse der Herzfrequenzvariabilität laut den Guidelines der Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996.

2.7 Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgte durch das Programm Statistical Package of Social Sciences (SPSS) für Windows. Die Überprüfung der Daten auf Normalverteilung ermöglichte der Kolmogorov-Smirnov-Test. Zur Bestimmung der zentralen Tendenz der Daten wurde das arithmetische Mittel mit jeweils zwei Standardabweichungen sowie der Median berechnet. Der Wilcoxon-Test diente zum Vergleich nicht normal verteilter, nicht parametrischer abhängiger Stichproben. Der Zusammenhang der Variablen wurde anhand der Korrelationskoeffizienten nach Pearson sowie des Chi-Quadrat-Tests bestimmt. Um die variierende Anzahl und wiederholten Schmerzmessungen pro Testperson zu bestimmen, wurden durch das Mehrebenenmodell (linear mixed models) Mittelwerte für spezifische Untergruppen gebildet. Die Beobachterkennlinie (ROC, Receiver-Operating-Characteristics) beschreibt den Vorhersagewert der einzelnen Parameter zwischen den Schmerzstärken zu unterscheiden. Das Signifikanzniveau wurde bei $p \leq 0.5$ festgelegt.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 1098 Datenpunkte für die Schmerzquantifizierung mittels der NRS erhoben. Diese ergaben sich durch die Messungen an 220 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 40 ± 15 Jahren. Das Mindestalter lag bei 18 Jahren. Die älteste Probandin war 84 Jahre alt. Die Geschlechtsverteilung war bei der vorliegenden Studie wie folgt: 123 männliche Probanden mit insgesamt 626 NRS-Angaben und 97 weibliche Patientinnen mit insgesamt 420 NRS-Werten. Das Maximum der NRS-Angaben pro Person lag bei 27 Erhebungen, das Minimum bei einer. Der Median über alle Angaben lag bei drei.

3.1 Vergleich der Werte der Numerischen Schmerzratingskala bei Aufnahme und den Gesamtzeitraum

Tabelle 2 zeigt die Verteilung der NRS-Werte bei Aufnahme in den Aufwachraum und über den gesamten Messzeitraum.

NRS	Aufnahme (%)	Gesamt (%)
0	31 (14,1)	126 (11,5)
1	33 (15)	48 (4,4)
2	15 (6,8)	93 (8,5)
3	23 (10,5)	144 (13,1)
4	23 (10,5)	197 (17,9)
5	22 (10)	182 (16,6)
6	22 (10)	118 (10,7)
7	13 (5,9)	95 (8,7)
8	21 (9,5)	67 (6,1)
9	11 (5)	20 (1,8)
10	6 (2,8)	8 (0,7)
Gesamt	220 (100)	1098 (100)

Tabelle 2: Absolute Anzahl der jeweiligen Schmerzintensität (NRS) bei Aufnahme in den Aufwachraum und über den gesamten Messzeitraum.

NRS: Numerische Schmerzratingskala. Zahlen in Klammern entsprechen den Prozentangaben.

Wie klinisch erwartet lag der NRS-Median bei Aufnahme (4 (0/10)) in den Aufwachraum signifikant höher als bei Entlassung (3 (0/9)) (siehe Tabelle 3). Das spiegelte sich ebenfalls in den korrespondierenden Werten für LF/HF-Ratio wider (5.2 (0/118) versus 3.9 (0.3/28)). Das Gegenteil war bei UsEn der Fall. Hier zeigten sich signifikant höhere Werte bei Entlassung als bei Aufnahme (46 (17/85) versus 48 (18/84)). Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz sowie die anderen gemessenen Parameter der HRV wiesen indessen keine signifikanten Unterschiede auf (siehe Tabelle 3 und 4).

	N (= Anzahl Messungen)	Mittelwert	Standardabweichung	Mindestwert	Maximalwert	25. P	50. P	75. P.
NRS ^A	220	4	3	0	10	1	4*	6
NRS ^E	218	3	2	0	9	1	3*	4
RR ^A	185	135	21	91	205	120	135	147
RR ^E	179	135	19	95	205	121	137	147
HR ^A	150	77	23	44	243	64	74	89
HR ^E	146	75	19	46	194	63	73	85
AF ^A	102	11	4	5	29	8	11	13
AF ^E	100	11	4	5	29	8	11	13

Tabelle 3: NRS und hämodynamische Parameter bei Aufnahme in den und bei Entlassung aus dem Aufwachraum im Vergleich, $p < 0.001$ für NRS, nicht signifikant für RR, HR, AF.

*: signifikant, A: bei Aufnahme, E: bei Entlassung, P: Perzentile, SD: Standardabweichung, NRS: Numerische Schmerzratingskala, HR: Herzfrequenz, RR: Blutdruck, AF: Atemfrequenz.

	N (=Anzahl Messungen)	Mittelwert	SD	Mindestwert	Maximalwert	25. P	50. P	75. P.
LF/HF ^A	208	5,2	10,6	0	118	2,7	5,2*	9
LF/HF ^E	204	3,9	7,1	0,3	28	2,2	3,9*	8
UsEn ^A	209	46	12	17	85	37	45	53
UsEn ^E	213	48	12	18	84	40	48	55

Tabelle 4: Vergleich der HRV-Parameter bei Aufnahme versus bei Entlassung aus dem Aufwachraum, $p < 0.005$ für LF/HF, nicht signifikant für UsEn.

*: signifikant, A: bei Aufnahme, E: bei Entlassung, P: Perzentile, SD: Standardabweichung, LF/HF: Low Frequency/High Frequency- Ratio, UsEn: Ultra Short Entropy.

3.2 Diskussion der Parameter bezüglich einer Eignung zur

Schmerzquantifizierung

NRS-Werte von 5-10 wurden als moderater bis starker Schmerz, NRS-Werte von 0-4 als kein bis milder Schmerz angesehen. In diesem Zusammenhang zeigte UsEn signifikant niedrigere und LF/HF-Ratio signifikant höhere Ergebnisse bei NRS-Werten von 5-10 im Vergleich zu Werten von 0-4. Für die übrigen getesteten Parameter der HRV ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für RR, HR und AF, die ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen Mediane zwischen den untersuchten Schmerzgruppen zeigten (siehe Tabelle 5).

	NRS 0-4	NRS 0-5
RR syst. [mmHg]	135 (1)	137 (1)
HR [bpm]	76 (2)	76 (2)
AF	11	11
TP [$\text{ms}^2\text{Hz}^{-1}$]	1139 (99)	1030 (108)
LF [$\text{ms}^2\text{Hz}^{-1}$]	815 (68)	751 (77)
HF [$\text{ms}^2\text{Hz}^{-1}$]	324 (38)	281 (41)
LF/HF	6,7 (0,5)*	7,7 (0,6)*
UsEn	47 (0,8)*	46 (0,8)*

Tabelle 5: Parameter der HRV, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz im Verhältnis zu keinem bis mildem Schmerz und moderatem bis starkem Schmerz, $p < 0.05$ für LF/HF und UsEn.

*: signifikant auf dem Niveau von $p \leq 0.05$.

RRsyst.: systolischer Blutdruck, HR: Herzfrequenz, AF: Atemfrequenz, TP: Total Power, LF: Low Frequency, HF: High Frequency, LF/HF: Low Frequency/High Frequency- Ratio, UsEn: Ultra Short Entropy.

Eine ROC-Analyse (siehe Methodenteil) ergab für fast alle Parameter eine Sensitivität und Spezifität von ca. 50 % bei der Unterscheidung zwischen NRS-Werten 0-4 und 5-10. Dies kommt einem Münzwurf sehr nahe. Für LF/HF-Ratio (siehe Abbildung 3) und UsEn lagen die Werte sogar unter 50 %. RR-Werte von über 140 mmHg ergaben die höchste Sensitivität von 57 % und einer Spezifität von 60 % (siehe Abbildung 4).

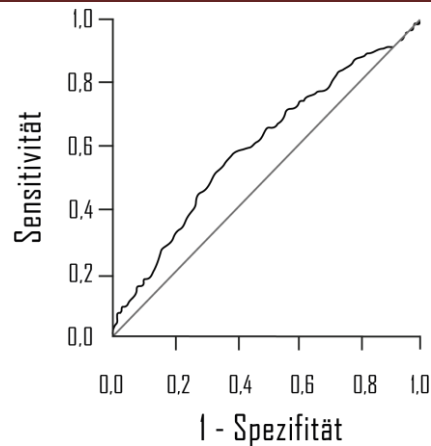


Abb. 3: Receiver Operating Curve für die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Parameters LF/HF-Ratio (schwarze Kurve) zur Diskriminierung milder (NRS 0-4) von starken (NRS 5-10) Schmerzen. Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität sowie die Referenzlinie ("Line of no Prediction", grau). Eine Kurve nahe der Referenzlinie bedeutet eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von etwa 50 Prozent.

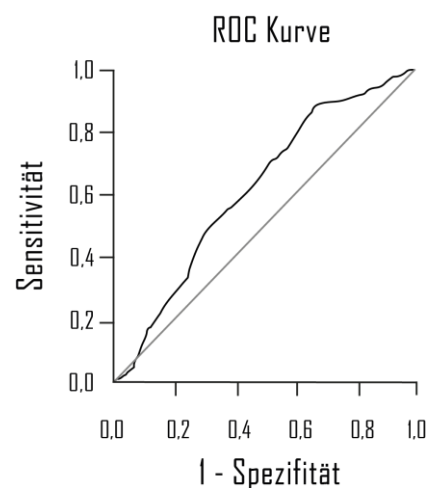


Abb. 4: Receiver Operating Curve für die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Blutdrucks (schwarze Kurve) zur Diskriminierung milder (NRS 0-4) von starken (NRS 5-10) Schmerzen. Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität sowie die Referenzlinie ("Line of no Prediction", grau). Eine Kurve nahe der Referenzlinie bedeutet eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von etwa 50 Prozent.

3.3 Parameter-Korrelation mit der Numerischen Schmerzrating Skala und LF/HF-Ratio

Eine signifikante Korrelation ergab sich für die NRS mit dem Blutdruck. Dies war für HR, AF und sämtliche Parameter der HRV nicht der Fall. Die LF/HF-Ratio korrelierte mit der

Herzfrequenz. Ein negativer Zusammenhang der Ratio war hier für RR, HF, UsEn sowie TP zu sehen (siehe Tabelle 6).

		NRS	LF/HF	LF	HF	UsEn	TP	HR	RR syst.	AF
NRS	Pearson Korrelation	1	-0,056	-0,049	0,01	0,052	-0,03	0,041	0,211**	0,072
	P		0,076	0,119	0,751	0,091	0,331	0,267	0	0,467
	Anzahl Messungen	1098	1017	1025	1025	1038	1025	744	915	105
LFHF	Pearson Korrelation	-0,056	1	-0,051	-0,242**	-0,334**	-0,129**	0,126**	-0,073*	0,136
	P	0,076		0,101	0	0	0	0,001	0,033	0,174
	Anzahl Messungen	1017	1017	1017	1017	1015	1017	709	859	102

Tabelle 6: Korrelation der einzelnen Parameter mit NRS und LF/HF-Ratio. *: Korrelation ist signifikant auf dem Niveau von 0.05, **: Korrelation ist signifikant auf dem Niveau von 0.01. NRS: Numerische Schmerzsratingskala, LF/HF: Low Frequency/High Frequency- Ratio, LF: Low Frequency, HF: High Frequency, UsEn: Ultra Short Entropy, TP: Total Power, HR: Herzfrequenz, RR: Blutdruck, P: Signifikanzlevel.

3.4 Einfluss des Alters

Das Alter korrelierte negativ mit LF, HF, UsEn, TP, HR und RR, aber nicht mit LF/HF-Ratio oder AF. Die oben beschriebenen signifikanten Unterschiede für LF/HF-Ratio und UsEn zwischen den verschiedenen Schmerzstadien zu unterscheiden konnte in Untergruppen mit Patienten jünger oder älter als 50 Jahre nicht verifiziert werden ($n = 151 < 50$ Jahre, $n = 69 > 50$ Jahre). Nur für Patienten älter als 50 Jahre zeigte sich eine Korrelation nach Pearson für die NRS mit UsEn auf einem Signifikanzniveau von 0.05. In der Untergruppe der jüngeren Patienten konnte keine signifikante Korrelation mit der NRS gesehen werden. Insgesamt konnte für keinen der erhobenen Parameter der HRV oder der hämodynamischen Parameter eine signifikante Differenz für die Untergruppen < 50 Jahre gegenüber > 50 Jahre gezeigt werden.

Es bestand jedoch ein Zusammenhang des Alters mit der Schmerzwahrnehmung. So zeigte sich je höher das Alter des Patienten desto niedriger das Schmerzempfinden bzw. je niedriger das Alter, desto höher das Schmerzempfinden.

3.5 Einfluss des Geschlechts

Im Vergleich der beiden Geschlechter wurde eine Differenz der LF/HF-Ratio sichtbar, die signifikant war. In der männlichen Untergruppe wurden höhere Werte beobachtet: 8.3 ± 0.6 gegenüber 5.1 ± 0.7 in der weiblichen Untergruppe ($p < 0.0001$). Gleiches galt für RR: $139 \text{ mmHg} \pm 2$ versus $131 \text{ mmHg} \pm 2$ ($p < 0.01$). Diese Varianz blieb auch bei der Einteilung in geringen und starken Schmerz (NRS 0-4 versus 5-10) erhalten. Dies mit einem Signifikanzniveau von 0.0001. Bei den Männern lag der Median für die LF/HF-Ratio für leichte Schmerzen ($\text{NRS} \leq 4$) mit 8.4 signifikant höher als bei den Frauen mit einem Median von 5.1, auf einem Signifikanzniveau von 0.0001. Auch der Blutdruck zeigte hier bei leichten Schmerzen höhere Werte mit 139 mmHg bei den männlichen Probanden, wohingegen der Median bei den Frauen bei 130 mmHg lag. Die Tendenz der jeweils höheren Werte der männlichen Studienteilnehmer blieb auch bei starken Schmerzen ($\text{NRS} \geq 5$) erhalten, zeigte allerdings nur für den Blutdruck Signifikanz. Der Blutdruck lag bei den Männern bei 144 mmHg und bei den Frauen bei starken Schmerzen bei 131 mmHg. Das Signifikanzniveau lag bei 0.001. Es ist zu bemerken, dass der mittlere Schmerzscore keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern aufwies. Dies gilt für die gesamten Daten wie auch für die Untergruppen NRS 0-4 gegenüber 5-10.

Bei der Analyse der Subgruppen eingeteilt nach Geschlecht zeigten sich weder bei den männlichen noch bei den weiblichen Testpersonen bedeutende Unterschiede zwischen LF/HF-Ratio und $\text{NRS} < 5$ und > 4 . Für UsEn konnten mit zunehmendem Schmerz signifikant niedrigere Werte bei den männlichen Probanden (46 ± 1 versus 45 ± 1) festgestellt werden ($p < 0.05$). Bei ihnen konnten auch höhere Ergebnisse des RR im Vergleich der oberen Hälfte der NRS mit der unteren (141 ± 2 versus 138 ± 2 ; $p < 0.05$) nachgewiesen werden. Bei den Frauen hingegen war bei keinem der angewandten Parameter ein bedeutender Unterschied zwischen den Schmerzstadien vorhanden.

4 Diskussion

4.1 Eignung zur Schmerzquantifizierung

Schmerz liefert einen signifikanten Beitrag zur chirurgischen Stressantwort [11, 35], die eine generelle Aktivierung des sympathischen Nervensystems hervorzurufen scheint.

Die kürzlich beschriebenen Methoden, Skin Conductance und Surgical Stress Index, beziehungsweise Surgical Pleth Index, basieren auf einer Analyse der Aktivität des Autonomen Nervensystems. Sie sollen die Beurteilung perioperativer Nozizeption sowie von Schmerzen erleichtern [4, 14, 17, 29, 36-38]. Skin Conductance als Maß für die kutane sympathische Erregung lieferte einen möglichen Zusammenhang mit der Stärke postoperativer Schmerzen. Dies zeigte sich v.a. bei Kindern [16]. Im Gegensatz dazu wurde Skin Conductance bisher nicht für die Messung postoperativer Schmerzen an wachen Patienten validiert. Allerdings konnte durch eine indirekte Messung mikrovaskulärer und kardialer autonomer Aktivität eine erfolgsversprechende Korrelation mit intraoperativen Schmerzstimuli gezeigt werden [4, 36-38].

Für die vorliegende Studie wurde die subjektive Schmerzquantifizierung mittels der Numerischen Schmerzratingskala erhoben. Die NRS weist elf verschiedene Antwortmöglichkeiten in Form ganzer Zahlen auf. Sie ist praktikabler als die Visuelle Analogskala (VAS), da keine weiteren Hilfsmittel, keine Fingerfertigkeiten oder ein klares Sehvermögen für die Erhebung benötigt werden [5]. Aus diesem Grund wurde die NRS der VAS vorgezogen, obwohl im Vergleich beide Skalen übereinstimmende Werte präsentieren [5, 39].

Die NRS ist in zwei Bereiche eingeteilt worden von 0-4 für keine bis leichte Schmerzen und von 5-10 für moderate bis starke bzw. stärkste Schmerzen. Klinisch zeigte sich eine signifikante Abnahme der Schmerzen über die Dauer des Aufenthalts im Aufwachraum. In Bezug auf die oben erwähnte Einteilung der NRS konnte allerdings nur für die LF/HF-Ratio sowie UsEn ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kategorien erhoben werden. Alle

anderen Parameter waren diesbezüglich unauffällig. Die Aufteilung der NRS in zwei Bereiche erfolgte auf diese Art und Weise, da zuerst zwischen Schmerzen und keinen Schmerzen unterschieden werden sollte. Ein Parameter muss primär signifikante Resultate für die grobe Unterscheidung liefern können, bevor er zur genaueren Evaluierung herangezogen werden kann.

In dieser Studie sind Werte der LF/HF-Ratio bei moderaten bis starken Schmerzen höher als bei keinen bis milden Schmerzen. Obwohl es kontrovers diskutiert wird, gilt LF/HF-Ratio generell als Maß für die sympatho-vagale Balance [33]. Dabei reflektieren höhere Werte eine Steigerung der sympathischen Aktivität [27]. Ein solcher signifikanter Anstieg des Sympathikotonus und eine Verminderung der parasympathischen Aktivität als Antwort auf akute, kurze, schmerzhaft stimuli (Fingerlancette) wurde bereits in acht Monate alten Säuglingen nachgewiesen [40]. Allerdings beschreibt eine weitere Studie bei Neugeborenen, 32 Wochen post conceptionem, eine gegensätzliche Antwort. Dort bewirkte ein ähnlicher Stimulus eine Abnahme von LF/HF-Ratio [41]. Bei Erwachsenen demonstrierte der gleiche Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich höhere Werte bei Patienten, die längere Zeit unter Schmerzen litten (Colon irritabile) [42]. Trotz der signifikant höheren Werte der oben genannten Ratio für einen NRS-Score über 4 in dieser Studie, lässt die ROC-Analyse keinen signifikanten Wert erkennen, der zwischen keinen bis leichten oder moderaten bis starken Schmerzen unterscheiden kann. Es ist zu konstatieren: Für die Diagnose postoperativer Schmerzen kann LF/HF-Ratio kein klinischer Nutzen nachgewiesen werden.

Von LF wird angenommen, dass dieser Parameter die autonome Aktivität aufzeigt, wohingegen HF einzig die vagale Aktivität widerspiegelt [28]. Bei genauerer Betrachtung von LF/HF-Ratio, LF und HF konnte gezeigt werden, dass alle Parameter mit Zunahme von Schmerzen ebenfalls ansteigen. Sie erreichen jedoch nicht den Level der Signifikanz. Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studien mit Kindern überein [41].

Der nicht-lineare Parameter UsEn, der in dieser Studie Verwendung fand, zeigte signifikant weniger Zufälligkeit (randomness) der HRV, während die Patienten starke Schmerzen beschrieben. UsEn könnte demnach Hinweise auf den Anstieg der HRV insgesamt geben, der bei Probanden mit moderaten bis starken Schmerzen gemessen wurde. Allerdings waren auch diese Resultate nicht signifikant. Dabei muss erwähnt werden, dass UsEn durch die MemCalc-Methode berechnet worden ist. Bei dieser Methode wird eine Messung der HRV in

Intervallen von 30 Sekunden vorgenommen, wodurch eine zuverlässigere Bewertung der HRV-Entropy möglich erscheint als bei anderen Methoden mit längeren Zeitintervallen [28].

Der genaue Zusammenhang zwischen UsEn und den Frequenzdomäne-Parametern der HRV ist noch nicht vollständig aufgeschlüsselt. Ein inverser Zusammenhang zwischen UsEn und LF/HF-Ratio, wie er sich auch in dieser Studie zeigte, wurde bereits in Untersuchungen von Fujiwara et al. erhoben [27]. Dennoch zeigt die ROC-Analyse genau wie für LF/HF-Ratio auch für UsEn keinen diskriminatorischen Nutzen zwischen keinen bis milden oder moderaten bis starken Schmerzen zu unterscheiden.

Interessanterweise zeigten sich in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede der hämodynamischen Parameter Blutdruck und Herzfrequenz in Bezug auf unterschiedliche Schmerzstadien. Frühere Studien belegen ebenfalls Ergebnisse, in denen beide Parameter als unzuverlässige Messgrößen für akuten postoperativen Schmerz beschrieben wurden [14, 17]. Die Resultate dieser Studie stehen in starkem Kontrast zu aktuellen klinischen Praktiken, in denen beide Werte als Surrogatparameter für akuten Schmerz und Nozizeption Anwendung finden. Diese Vorgehensweise beruht auf früheren Studien, in denen eine Korrelation zwischen Blutdruck und Schmerz festgestellt wurde [43]. Allerdings sollte hier erwähnt werden, dass Peckerman et al. [43] ein experimentelles Schmerzmodell nutzten und kein klinisches Szenario. Fraglich ist demnach, ob es einen Unterschied hervorruft, wenn der Proband wach sowie orientiert ist und weiß, dass er sich auf Schmerzen bzw. einen schmerzhaften Stimulus einstellen muss, oder ob der Schmerzreiz in Narkose eher unbewusst gesetzt wird. Der Patient ist dann den Folgen ausgesetzt, hat aber keine solche Erwartungshaltung bezüglich eines eventuellen Schmerzreizes [4]. Zu erwarten wäre, dass die „fight or flight“-Reaktion im postoperativen Zustand geringer ausgeprägt ist. Demnach wäre eine sympathische Aktivität nur in abgeschwächter Form messbar.

Die Gültigkeit dieser Studie muss weiter validiert werden. So basiert die Kalkulation der Sampling-Größe auf klinischen Erfahrungen früherer Untersuchungen und nicht auf mathematischen Berechnungen. Aus diesem Grund sollten die Ergebnisse als vorläufig angesehen werden, die der Bestätigung weiterer Erforschungen bedürfen.

4.2 Beeinflussung durch das Alter

Des Weiteren wurde die Grenze zwischen „Alt“ und „Jung“ bei 50 Jahren festgelegt. Obwohl dieser Cut-off-Wert grob zwischen prä- und postmenopausalen Frauen unterscheidet, kann er auch als willkürlich angesehen werden. Bei der Festlegung des Cut-offs, z. B. bei 45 oder 55 Jahren, hätten die Ergebnisse anders ausfallen können. Sinnvoller wäre natürlich, eine genaue Befragung der Frauen, um dann prä- oder postmenopausale Unterschiede feststellen zu können. Hier sind weitere Studien erforderlich, um eventuelle Differenzen vor und nach der Menopause definieren zu können.

Im Vergleich der Patientengruppen unter und über 50 Jahren wurden keine signifikanten Differenzen in der Hämodynamik oder dem autonomen Nervensystem als Antwort auf Schmerz gefunden. Abgesehen von gering negativen Korrelationen der meisten HRV-Parameter, Blutdruck und Herzfrequenz mit dem Alter. Diese Ergebnisse werden durch Daten von Fagard et al. [44] bestätigt. Fagard beschrieb eine Abnahme von LF und HF mit steigendem Alter in beiden Geschlechtergruppen mit einem Signifikanzniveau von $p < 0.001$. Die Herzfrequenz wurde bei Fagard ebenfalls nicht durch das Alter beeinflusst.

Mylius et al. [45] nutzten eine Methode, mit der sympathische Hautreaktionen an Patienten unterschiedlichen Alters getestet wurden. Diese nahmen mit dem Alter ab. Als schmerzauslösende spinale Reflexe nicht die gleichen Ergebnisse zeigten, schlossen die Autoren daraus, dass zentrale und periphere efferente sympathische Funktionen wahrscheinlich mit dem Alter umgebaut werden [45]. Die Resultate dieser Studie suggerieren jedoch, dass diese altersbedingten Veränderungen von geringer klinischer Relevanz und Signifikanz sind. Weitere Studien müssen zeigen, ob altersrelevante Veränderung ab einem höheren Alter von beispielsweise älter als 70 Jahre auftreten. Mit 70-80 Jahren befindet sich der Mensch laut Definition im Senium [46] und altersbedingte Umbauprozesse sollten klarer messbar sein als beispielsweise in einer Übergangsphase mit 50-60 Jahren.

4.3 Geschlechtsunterschiede

In dieser Studie zeigte die Differenzierung zwischen den Geschlechtern den ausgeprägtesten Einfluss auf die Beziehung von HRV und hämodynamischen Parametern zur subjektiven Messung akuter postoperativer Schmerzen. Die männlichen Probanden wiesen insgesamt eine höhere kardiale sympathische Aktivität und stärkere Reaktionen auf Schmerzen auf.

Ebenfalls zeigten männliche Probanden in allen erhobenen Schmerz-Scores eine höhere sympathische Dominanz und einen höheren Blutdruck im Vergleich zu Frauen.

Nur bei den Männern führte eine NRS von 5 bis 10 zu einem signifikant höheren Blutdruck im Vergleich zur NRS von 0 bis 4. Bei den weiblichen Probanden hingegen wies keiner der eruierten Parameter eine Differenz in den Schmerzgruppen auf.

Frauen wurden mehrfach in Bezug auf diverse Formen experimentellen Schmerzes als das empfindlichere Geschlecht beschrieben [47]. Dies traf vor allem in der ersten Hälfte des Menstruationszykluses [48] zu, was einen Einfluss von Östrogen in der Regulation der Schmerzwahrnehmung suggeriert. Genau wie die Geschlechtsunterschiede von LF/HF-Ratio, die in dieser Studie registriert wurden, beschrieben Tousignant-Laflamme et al. [49] eine stärkere kardiale sympathische Reaktion auf experimentellen Schmerz bei Männern. Dieselben Autoren bestätigten in einer weiteren Studie, dass die hämodynamische Antwort auf experimentellen Schmerz bei männlichen Probanden ausgeprägter ist. Bei Frauen hingegen fehlte diese Korrelation [50]. Hier ist eine weitere Evaluation der Geschlechtsunterschiede empfehlenswert.

4.4 Patientenkollektiv

Es sollte kritisch erwähnt werden, dass Patienten mit unterschiedlichsten Operationen in die Studie eingeschlossen wurden. Einschränkungen bezüglich der Narkosedurchführung wurden sehr minimalistisch gehalten. Dadurch konnten die Gegebenheiten des klinischen Alltags optimal reproduziert werden. Es kann jedoch nicht nachvollzogen werden, ob sich die Werte durch die unterschiedlichen intraoperativen Vorgehensweisen unterscheiden würden. Hier wären beispielsweise zu nennen: die Art der Anästhesie, der Analgetikagabe oder der Operation und die damit verbundenen unterschiedlichen Schmerzlokalisationen (Knochen-, Viszeralschmerz). Eventuell hätte die Unterteilung in genauer definierte Untergruppen der Probanden zu anderen Resultaten geführt. Sollen die oben beschriebenen Monitorsysteme allerdings gezielt im klinischen Alltag eingesetzt werden, wird es sich um sehr variable Patientengruppen handeln. Hier sind die unterschiedlichsten Fachbereiche denkbar: Unfallchirurgie und Orthopädie, Allgemein- und Viszeralchirurgie, aber auch Gynäkologie, Urologie, Neurologie etc. Eine stärker eingegrenzte Gruppenkonstellation wäre demnach klinisch irrelevant, da sie nicht der Realität entspricht.

5 Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Schmerz eine Veränderung im Autonomen Nervensystem hervorruft. Dabei liegt die Dominanz beim Sympathikus und es erfolgt ein genereller Anstieg der Zufälligkeit (randomness) der Herzfrequenzvariabilität. Allerdings kann keine Diskrimination zwischen unterschiedlichen Schmerzstadien durch die gemessenen Parameter Low Frequency/High Frequency-Ratio und Ultra Short Entropy belegt werden. Obwohl die Herzfrequenzvariabilität in geringem Maße durch das Alter beeinflusst wird, konnte dies nicht in verschiedenen Altersgruppen verifiziert werden und scheint daher von geringerer klinischer Relevanz zu sein. Die Geschlechtsunterschiede dagegen mit der höheren kardialen sympathischen Aktivität und einer stärkeren Reaktion auf höhere Schmerzstadien sind signifikant.

Monitore zur Überwachung von Schmerz oder Nozizeption, die auf Messungen des Vegetativen Nervensystems oder auf Veränderungen der hämodynamischen Parameter beruhen, sollten verbessert werden. Vor allem geschlechtliche Unterschiede sollten mit einbezogen werden.

Für die klinische Praxis deuten die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass die Veränderungen der Herzfrequenz keinen bedeutungsvollen Diskriminator zwischen Stadien des akuten postoperativen Schmerzes darstellen. Ebenso scheint der Blutdruck nur bei männlichen Patienten ein nützlicher Parameter zur Schmerzeinschätzung zu sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Merskey H. (1979):
Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP
Subcommittee on Taxonomy.
Pain 1979; 6: 249-252.
2. Katz J., Melzack R. (1999):
Measurment of pain.
Surg Clin North Am 1999; 79(2): 231-251.
3. Kehlet H., Jørgen B. Dahl (2003):
Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery.
Lancet 2003; 362: 1921-1928.
4. Guignard B. (2006):
Monitoring analgesia.
Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2006; 20: 161-180.
5. Breivik, H., Borchgrevink, P. C., Allen, S. M., Rosseland, L. A., Romundstad, L.,
Breivik Hals, E. K., Kvarstein, G., Stubhaug, A. (2008):
Assessment of pain.
Br J Anaesth 2008; 101(1): 17-24.
6. Perkins, F. M., Kehlet, H. (2000):
Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors.
Anesthesiology 2000, 93(4): 1123-1133.
7. Ledowski T. (2007):
Perioperative monitoring of Autonomic Nervous Activity: Methods and clinical
applications.
Australian Anaesthesia 2007.
8. Féré C. (1988):
Note sur des modifications dans le tension électrique dans le corps humain.
C R Soc Biol 1988; 5: 28.

-
9. Nisbet H. I. A., Norris W., Brown J. (1967):
Objektive measurement of sedation. IV: The measurement and interpretation of electrical changes in the skin.
Br J Anaesth 1967; 39: 798-804.
 10. Storm H. (2000):
Skin Conductance and the stress response from heel stick in preterm infants.
Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2000; 83: 143-147.
 11. Storm, H., Myre, K., Rostrup, M., Stokland, O., Lien, M. D., Raeder, J. C. (2002):
Skin conductance correlates with perioperative stress.
Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46(7): 887-895.
 12. Storm, H., Shafiei, M., Myre, K., Raeder, J. (2005):
Palmar skin conductance compared to a developed stress score and to noxious and awakening stimuli on patients in anaesthesia.
Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49(6): 798-803.
 13. Ledowski, T., Bromilow, J., Paech, M. J., Storm, H., Hacking, R., Schug, S. A. (2006):
Monitoring of skin conductance to assess postoperative pain intensity.
Br J Anaesth 2006; 97(6): 862-865.
 14. Ledowski T., Bromilow J., Wu J., Paech M. J., Storm H., Schug S. A. (2007):
The assessment of postoperative pain by monitoring skin conductance: Results of a prospective study.
Anaesthesia 2007; 62: 989-993.
 15. Storm H. (2008):
Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain.
Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21(6): 796-804.
 16. Hullett, B., Chambers, N., Preuss, J., Zamudio, I., Lange, J., Pascoe, E., Ledowski, T. (2009):
Monitoring electrical skin conductance: A tool for the assessment of postoperative pain in children?
Anesthesiology 2009; 111(3): 513-517.

-
17. Ledowski, T., Ang, B., Schmarbeck, T., Rhodes, J. (2009):
Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance versus surgical stress index.
Anaesthesia 2009; 64: 727-731.
 18. Nisbet H. I. A., Norris, W., Brown, J. (1967):
Objective measurement of sedation, IV. The measurement and interpretation of electrical changes in the skin.
Br J Anaesth 1967; 39: 798-805.
 19. Internet: <http://www.hrv24.de/HRV-Geschichte.htm>.
(zuletzt besucht am 12.01.2014)
 20. Murray, D. R. (2003):
What is "heart rate variability" and is it blunted by tumor necrosis factor?
Chest 2003; 123: 664-667.
 21. Hon E. H., Lee S. T. (1963):
The electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations.
Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 814-826.
 22. Song T., Qu X. F., Zhang Y. T., Cao W., Han B. H., Li Y., Piao J. Y., Yin L. L., Da Cheng H. (2014):
Usefulness of the heart-rate variability complex for predicting cardiac mortality after acute myocardial infarction.
BMC Cardiovasc Disord. 2014; 14: 59.
 23. Sredniawa, B., Musialik-Lydk, A., Herdynska-Was, M., Pasyk, S. (1999):
The assessment and clinical significance of heart rate variability.
Pol Merkur Lekarski 1999; 7(42): 283-288.
 24. Michaloudis, D., Kochiadakis, G., Georgopoulou, G., Fraidakis, O., Chlouverakis, G., Petrou, A., Pollard, B. J. (1998):
The influence of premedication on heart rate variability.
Anaesthesia 1998; 53(5): 446-453.
 25. Hanss, R., Bein, B., Weseloh, H., Bauer, M., Cavus, E., Steinfath, M., Scholz J., Tonner, P. H. (2006):
Heart rate variability predicts severe hypotension after spinal anesthesia.
Anesthesiology 2006; 104(3):537-545.

-
26. Ledowski, T., Bein, B., Hanss, R., Paris, A., Fudickar, W., Scholz, J., Tonner, P. H. (2005):
Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia.
Anesth Analg 2005; 101(6): 1700-1705.
 27. Fujiwara, Y., Ito, H., Asakura, Y., Sato, Y., Nishiwaki, K., Komatsu, T. (2007):
Preoperative Ultra-Short Term Entropy predicts arterial blood pressure fluctuation during the induction of anaesthesia.
Anesth Analg 2007; 104: 853-856.
 28. Fujiwara, Y., Kurokawa, S., Asakura, Y., Wakao, Y., Nishiwaki, K., Komatsu, T. (2007):
Correlation between heart rate variability and haemodynamic fluctuation during induction of general anaesthesia: Comparison between linear and non-linear analysis.
Anaesthesia 2007; 62: 117-121.
 29. Huiku, M., Uutela, K., van Gils, M., Korhonen, I., Kymäläinen, M., Meriläinen, P., Paloheimo, M., Rantanen, M., Takala, P. Viertiö-Oja, H., Yli-Hankala, A. (2007):
Assessment of surgical stress during general anaesthesia.
Br J Anaesth 2007; 98(4):447-455.
 30. Sawada, Y., Ohtomo, N., Tanaka, Y., Tanaka, G., Yamakoshi, K., Terachi, S., Shimamoto, K., Nakagawa, M., Satoh, S., Kuroda, S., Iimura, O. (1997):
New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method: Its value in heart rate variability analysis.
Med Biol Eng Comput 1997, 35: 318-322.
 31. Kanaya, N., Hirata, N., Kurosawa, S., Nakayama, M., Namiki, A. (2003):
Differential effects of Propofol and Sevoflurane on heart rate variability.
Anesthesiology 2003, 98(1): 34-40.
 32. Löllgen, H. (1999):
Neue Methode der kardialen Funktionsdiagnostik: Herzfrequenzvariabilität.
Deutsches Ärzteblatt 1999; 96: 31-32.

-
33. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996):
Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use.
European Heart Journal 1996; 17(3): 354-381.
 34. Hanss, R., Tonner, P. H., Scholz, J., Bein, B. (2006):
Heart rate variability as a promising tool to predict hypotension.
Anesth Analg 2006; 103(1): 264.
 35. Kehlet H. (1989):
Surgical stress: The role of pain and analgesia.
Br J Anaesth 1989; 63: 189-195.
 36. Struys, M. M., Vanpeteghem, C., Huiku, M., Uutela, K., Blyeaert, N. B., Mortier, E.P. (2007):
Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanil infusion.
Br J Anaesth 2007; 99(3): 359-367.
 37. Colombo R., Raimondi R., Corona A., Rivetti I., Pagani F., Porta V.D., Guzzetti S. (2014):
Comparison of the surgical pleth index with autonomic nervous system modulation on cardiac activity during general anaesthesia: A randomized cross-over study.
Eur J Anaesthesiol. 2014; 31(2): 76-84.
 38. Gruenewald M., Willms S., Broch O., Kott M., Steinfath M., Bein B. (2014):
Sufentanil administration guided by surgical pleth index vs standard practice during sevoflurane anaesthesia: a randomized controlled pilot study.
Br J Anaesth. 2014; 112(5): 898-905.
 39. Breivik, E. K., Bjornsson, G. A., Skovlund, E. (2000):
A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data.
Clin J Pain 2000; 16(1): 22-28.
 40. Oberlander, T. F., Grunau, R. E., Pitfield, S., Whitfield, M. F., Saul, J.P. (1999):
The developmental character of cardiac autonomic responses to an acute noxious event in 4- and 8-month-old healthy infants.
Pediatr Res 1999; 45(4): 519-525.

-
41. Grunau, R. E., Oberlander, T. F., Whitfield, M. F., Fitzgerald, C., Lee, S. K. (2001):
Demographic and therapeutic determinants of pain reactivity of very low birth weight
neonates at 32 weeks' postconceptional age.
Pediatrics 2001; 107(1): 105-112.
 42. Cain, K. C., Jarrett, M. E., Burr, R. L., Hertig, V. L., Heitkemper, M. M. (2007):
Heart rate variability is related to pain severity and predominant bowel pattern in
woman with irritable bowel syndrome.
Neurogastroenterol Motil 2007; 19: 110-118.
 43. Peckerman, A., Saab, P. G., McCabe, P. M., Skyler, J. S., Winters, R. W., Llabre, M.
M., Schneidermann, N. (1991):
Blood pressure reactivity and perception of pain during the forehead cold pressure test.
Psychophysiology 1991; 28(5): 485-495.
 44. Fagard, R. H., Pardaens, K., Staessen, J. A. (1999):
Influence of demographic, anthropometric and lifestyle characteristics on heart rate
and its variability in the population.
J Hypertens 1999; 17(11): 1589-1599.
 45. Mylius, V., Kunz, M., Hennighausen, E., Lautenbacher, S., Schepelmann, K. (2008):
Effects of ageing on spinal motor and autonomic pain responses.
Neurosci Lett 2008; 446: 129-132.
 46. Buch: De Gruyter, W. (2002):
Psychrembel, klinisches Wörterbuch: Definition Senium.
259. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, 2002.
 47. Fillingim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., Riley, J. L.
III. (2009):
Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings.
J Pain 2009; 10(5): 447-485.
 48. Hellström, B., Lundberg, U. (2000):
Pain perception to the cold pressure test during the menstrual cycle in relation to
estrogen levels and a comparison with men.
Integr Physiol Behav Sci 2000; 35(2): 132-141.

-
49. Tousignant-Laflamme, Y., Marchand, S. (2006):
Sex differences in cardiac and autonomic response to clinical and experimental pain in LBP patients.
Eur J Pain 2006; 10: 603-614.
 50. Tousignant-Laflamme, Y., Rainville, P., Marchand, S. (2005):
Establishing a link between heart rate and pain in healthy subjects: A gender effect.
J Pain 2005; 6(6): 341-347.

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Seite 15
Maße der Frequenzbereichsanalyse der Herzfrequenzvariabilität laut den Guidelines der Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996.	
Tabelle 2	Seite 17
Absolute Anzahl der jeweiligen Schmerzintensität der Numerischen Schmerzratingskala (NRS) bei Aufnahme in den Aufwachraum und über den gesamten Messzeitraum.	
Tabelle 3	Seite 18
Numerische Schmerzratingskala und hämodynamische Parameter bei Aufnahme in den und bei Entlassung aus dem Aufwachraum im Vergleich.	
Tabelle 4	Seite 18
Vergleich der HRV-Parameter bei Aufnahme versus bei Entlassung aus dem Aufwachraum.	
Tabelle 5	Seite 19
Parameter der HRV, Blutdruck, Herz- und Atemfrequenz im Verhältnis zu keinem bis mildem Schmerz und moderatem bis starkem Schmerz.	
Tabelle 6	Seite 21
Korrelation der einzelnen Parameter mit der Numerischen Schmerzratingskala (NRS) und LF/HF-Ratio.	

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Seite 12
Terminal zur Registrierung der Rohdaten und Eingabe der erhobenen Werte der Numerischen Schmerzratingskala (NRS).	

Abbildung 2	Seite 14
Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs.	

Abbildung 3	Seite 20
Receiver Operating Kurve für die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Parameters LF/HF-Ratio zur Diskriminierung von milden (NRS 0-4) und starken (NRS 5-10) Schmerzen.	

Abbildung 4	Seite 20
Receiver Operating Kurve für die Vorhersagewahrscheinlichkeit des Blutdrucks zur Diskriminierung von milden (NRS 0-4) und starken (NRS 5-10) Schmerzen.	
.	

III. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ledowski, sowie Herrn Prof. Dr. med. Norbert Weiler für die Bereitstellung des Themas meiner Doktorarbeit.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich dabei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Ledowski für die Möglichkeit den experimentellen Teil dieser Arbeit in seiner Forschungsgruppe am Royal Perth Hospital in Australien durchführen zu dürfen. Er hat mein Dissertationsvorhaben vom ersten bis zum letzten Tag engagiert begleitet und stand mir während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit geduldig zur Seite.

Außerdem danke ich allen Mitgliedern des anästhesiologischen Forschungsteams und den Pflegekräften im Aufwachraum am Royal Perth Hospital sowie den Research Nurses für die freundschaftliche Aufnahme und Hilfe während der praktischen Ausführung.

Zudem danke ich Matthias Barkley für seine Hilfe bei der Erstellung des Layouts der Tabellen und Grafiken.

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken bei meinen Freunden Florian, Maren, Sara und Annkatrin insbesondere für Ihre Unterstützung vor allem während des letzten Studienabschnitts.

Nicht zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, insbesondere bei meinen Eltern, ohne deren Unterstützung und Liebe die Fertigstellung dieser Arbeit niemals möglich gewesen wäre und die einfach immer bedingungslos für mich da sind und mir zur Seite stehen.

IV. Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Stein, Jessica
Geburtsdatum: 16.10.1984
Geburtsort: Lengerich, Nordrhein-Westfalen

Hochschulbildung

10.2005 Studium der Medizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
07./ 08.2007 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
08.2008 - 11.2008 Forschungsassistentin im Royal Perth Hospital (Westaustralien)
02.2011 - 01.2012 Praktisches Jahr:
28.02.2011 - 19.06.2011 Anästhesie, Universitätsklinikum Kiel
20.06.2011 - 09.10.2011 Chirurgie, Martin-Luther-Krankenhaus
(Schleswig)
10.10.2011 - 29.01.2012 Innere Medizin, Bad Segeberger Kliniken
(Bad Segeberg)
04./ 05.2012 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Promotion

Seit 08.2008 Bei Prof. Dr. med. Thomas Ledowski in der Klinik für Anästhesiologie
und Operative Intensivmedizin, UKSH (Kiel)
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath
Thema: Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Beziehung zwischen
Herzfrequenzvariabilität, hämodynamischen Parametern und
subjektiver Quantifizierung akuten postoperativen Schmerzes
14.05.2011 Postervorstellung mit Vortrag beim Deutschen Anästhesiekongress
(Hamburg)

Publikationen

- 06.2011 The influence of age and sex on the relationship between heart rate variability, haemodynamic variables and subjective measures of acute post-operative pain.
Ledowski T, Stein J, Albus S, MacDonald B
European Journal of Anaesthesiology, 28(6):433-7.
- 12.2011 Skin conductance for monitoring of acute pain in adult postoperative patients: influence of electrode surface area and sampling time.
Ledowski T, Albus S, Stein J, Macdonald B
Journal of Clinical Monitoring and Computing, 25(6):371-6,
Elektronische Publikation 10.2011.

Studienbegleitende Tätigkeiten

Famulaturen

- 18.02. - 09.03.2008 Anästhesiologische Gemeinschaftspraxis Drs. Buttgereit, Duyster, Michelsen (Kiel)
- 01.08. - 31.08.2008 Anästhesie im Royal Perth Hospital (Westaustralien)
- 27.07. - 31.08.2009 Innere Medizin im Stadtsptal Waid (Zürich)
- 09.08. - 29.08.2010 Herz- und Gefäßchirurgie am UKSH (Kiel)
- 06.09. - 19.09.2010 Kardiologische Gemeinschaftspraxis Drs. Kroll, Rebeski, Lutz (Kiel)

Aktuelle Tätigkeit

Assistenzärztin in der kardiologischen Abteilung Prof. Dr. med. Wichter, Marienhospital Osnabrück seit dem 15.07.2012.